

図8 エレクトロハイドロリック人工心筋システム埋め込み概念図

人工心筋には、人工心臓や補助人工心臓にはない重要なメリットがある。

それは、常にフルストロークで駆動されている必要がないということである。人工心臓や補助人工心臓は基本的にポンプシステムなので、常に血流が維持されていなければ、ポンプ内面に血流の鬱滞部分が発生し、たちまち血栓の形成に結びつく。血栓が脳動脈へ飛べばたちまち致命的な脳卒中である脳梗塞の発生に至る可能性が高い。現実には世界最初の永久使用型の人工心臓として臨床応用されたジャービック7は、5例予定された臨床応用例の全ての症例において脳血栓塞栓症の発生を記録するという悲惨な記録が残っている。

ところが、血栓形成を恐れて血流が滞らないように常にフルストロークで人工心臓を稼働していると、今度は人工弁に過大なウォーターハンマー現象による負荷がかかり、人工弁が破損する。

従って、ゆっくり稼働させてもフルストローク

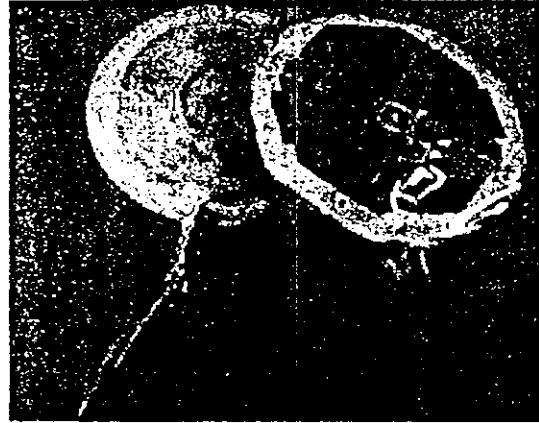


図9 経皮エネルギー伝送システム



図10 慢性動物実験後のセンサ内面、血栓形成は観測されない

で稼働させても問題があるという隘路に陥ることになる。

ところが、本研究計画で考案される人工心筋は本質的に心室の外側に存在し血流に直接接触れることはない。従って血栓形成の観点からは圧倒的に有利である。(図10)

さらに有利なことはかかる特徴を生かし、必要なときに必要なだけ心臓を補助するシステムを開発すればよいということである。NYHAの分類を省みるまでもなく、ほとんどの心不全患者は、労働作業時にのみ心不全症状をきたす。すなわち運動時のみ心収縮を補助すればよいことになる。例えば振動センサを内蔵したペースメーカなどは運動時のみ心拍を増加させフォローさせること

ができる。人工心筋もまた運動時のみ補助すればよい患者は多い。

この場合問題になるのは、その必要時を以下にチェックするのかという問題であり、かかる観点から埋め込み型のセンサの開発が重要になる。

東北大学では以前からナノマイクロテクノロジーを駆使した、生体計測センサ開発研究に従事してきた。カテーテルチップマノメータの開発にも成功し、臨床へも展開している。また人工心臓制御用の入力ユニットとしては、慢性動物実験にも成功している。

従ってこのシステムを応用すれば、安定した生体計測と、人工心筋駆動制御用入力システムの具現化が期待できることになる。(図11)

埋め込み型のセンサは小さければ小さいほど望ましいことはもちろんであるが、最近のナノテクの進展により、膜圧700ナノという超小型ナノセンシングデバイスの開発にも成功した。現在人工心筋との一体化を計画している。

人工心筋の制御アルゴリズムとしては著者らは現在汎用性の高い「人工血圧反射」制御を開発している。

この自動制御システムは、全人工心臓にも補助人工心臓にも、そしてロータリーポンプにさえ応用が可能なものであり、血行動態データから末梢血管抵抗をリアルタイムで計算しデバイスの自動制御を行う。

図に提示するように、外乱により血圧が上昇すれば、それに追従して人工心臓かあの拍出を減少させることができる。結果として血圧が一定値に維持される生理学で言うホメオスタシスを維持する血圧反射と同じ作用を持つ自動制御機構である。

このシステムの導入により、人工心筋の自動制御が具現化しつつある。

考 察

心不全で補助しなければならない部位はどこかを考えれば、それは心臓の収縮自体であろう。心臓マッサージの原理を考えれば、心室を押すことにより心拍出量は確保できることは容易に想像できる。そこでマッサージのように心室を押すシステムを縫い付ければ、心臓の拍動を補助できることになる。

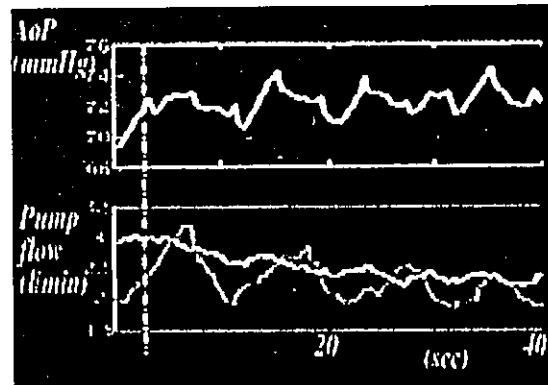


図11 人工血圧反射制御

東北大学では以前から「人工心筋」の開発研究を進めてきた。空気圧駆動型人工心筋では既に慢性実験に成功し三ヶ月を超える生存実験で心補助効果を確認している。更に QOL に優れた埋め込み方人工心筋を開発するべく、開発プロジェクトに着手し、最先端医工学の集学的連携により飛躍的進展を目指すべく開発研究を開始した。

開発のキーテクノロジーになるのは、人工心筋アクチュエータ、ナノセンサ、制御ナノチップコンピュータ、経皮エネルギー伝送システム、そしてこれらを統合して制御をなしたたせるための生理的カオス制御アルゴリズムなどである。現在、生体情報センシング用のナノセンサを開発中であり、更にこれを飛躍的に発展させて、ダイヤモンドカーボンに数十個の金属分子をトッピングすることにより開発が具現化している。分子レベル、ナノレベルの機構により構成されたナノ金属クラスターセンサにより、鋭敏なサーモセンサなどは既に具体化して動物実験の段階にある。

人工心筋は、人工心臓のように常にフルストロークで駆動されていないと血栓形成の危険性が高いデバイスとは異なり、必要なときだけ稼働すればいいので、耐久性は期待できるが、センシングが必須となり、この分野での進歩が必要である。ナノセンサとしてはプレッシャーセンシングが700ナノメータというレベルの膜圧のオプティカルファイバで具現化しており、耐久性を検討する途上にある。小型化可能な人工心筋アクチュエータ候補として幾つかのデバイスが研究された。一つはボールスクリュモータである。これはスペースシャトルにも使われる耐久性に優れたもの

である。本年度に行われた動物実験の結果、右心室の補助人工心筋としての有効性が観察され、血行動態記録において心補助効果が確認された。このために心筋カバー用のポリカーボバックを新しく開発し、心臓を覆うことで心補助効果を得ている。しかしながら、残念ながら現存のボールスクリュウアクチュエータでは右心補助効果はあるものの左心室補助効果を確認できるほどのストロークと推力が得られず、現在、設計を改造している。ユタ大学や、国立循環器病センターで開発している人工心臓はアクチュエータを外におく油圧システムに設計されているが、必ずしもアクチュエータは一体化する必要はない。そこで油圧方式のアクチュエータ開発も試みた。直接縫い付ける方式に比較すればアクチュエータをデバイスとして分ける方式は動物実験としては極めて装着が容易であった。人工心筋達着部を解剖学的構造によらず自由に設定できるので、心筋梗塞などで梗塞部位の収縮力だけをサポートするためには非常に有効性が高いものであるものと判断された。動物実験による血行動態記録の結果、エレクトロハイドロリック人工心筋の心補助効果は抜群であり、著明な心拍出量の増大、動脈圧の上昇などの有効な左心補助効果の他、右心系の循環においてもサポート効果が確認され、臨床的に有効性が高いものと大いに期待される。心停止させた状態においても、作動によりある程度の動脈圧と心拍出量が得られた。現在の構造では心停止させてしまうとややストロークが短い、ここは両心補助や人工心筋のバッチにより向上が期待され、設計変更を行いつつある。人工心筋アクチュエータの制御システムには生体を模した人工動脈圧反射シ

テムが具現化しており、現在動物実験で安定した制御を目指しており、マイクロチップ化する計画である。経皮エネルギー伝送システムはアクチュエータを確立してから最適化する予定なので、現在、基本設定を検討中である。更に、現在臨床例における三次元収縮動態を解析中であり近日中に流れシミュレーションが具現化する予定である。これが具現化すれば、臨床例において個々の収縮を如何にサポートするか解析可能になり、オーダーメイド人工心筋が具現化する。

現在、各パートで精力的に研究を進めており、三年後には臨床前試験に供給できるナノテク集積人工心筋の具現化が可能と期待される。

結 論

ナノテクを応用した全く新しい人工臓器、人工心筋の開発研究に着手し、動物実験に成功した。再生医学に対抗する新しい選択肢として研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Yambe T, Yoshizawa M, Taira R, et al: Chaos attractors of ventricular elastance to evaluate cardiac performance. *Artif Organs* 27:104-107, 2003
- 2) Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, et al: In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs* 27:99-103, 2003
- 3) Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, et al: Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs* 27:92-98, 2003
- 4) Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, et al: Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. *Artif Organs* 27:2-7, 2003

数理・動物実験・臨床における モデルの有効性と限界

山家 智之*・仁田 新一*・吉澤 誠**

1. 研究開発におけるプロトコール

大学においても研究所においても動物実験を施行することは益々困難になりつつあり、「動物実験を行うくらいなら、人間の臨床試験の方がよほど簡単だ！」などという冗談まで囁かれる程である。

勿論、動物実験は患者さんに応用する前に行われるものであり、治療効果を判定することは勿論、それ以前に、薬剤・医療機器の安全性・有効性などをチェックするために不可欠なものである。

例えば薬剤などの開発研究・臨床試験では、まず、薬剤として応用できそうな候補物質の選定から始まる。カビを眺めながらペニシリンが発見されたりするようなエポックメイキングな発見がなされることは流石に少なくなってきたが、それでも一部地域の土壌から発見された微生物の代謝産物から新しい抗菌薬や、免疫製剤が発見されることは少なくない。日本の薬剤メーカーは一般に独創性に欠け、新たに開発される薬剤は少なく、欧米からの輸入が多いなどと囁かれて来たが、例えば高脂血症の治療薬などは日本で世界に先駆けて開発され、日本の開発力も見直されてきている¹⁻⁶⁾。

基礎研究として、これら多くの候補物質の物理

的・化学的な性質が調べられた後、薬剤としての有効性を持つ可能性がある候補物質が定まれば、動物実験が開始され、安全性や有効性が検討されることになる。

2. 動物実験モデルの持つ問題

この際、重要なポイントになるのは、候補物質の作用を確かめるために作成される疾患の動物実験モデルである。例えば抗生物質であれば、感染症のモデルが *in vivo*, *in vitro* で必要になる。培養で菌の増殖が抑えられればある程度抗生物質としての作用は証明できるが、生体に投与した場合の安全性はまた全く別の問題である。更に生体に投与した場合、感染症を起こしている組織へスムーズに移行するか否かが問われることになる。従ってこの二つの問題だけでも動物実験モデルの存在は不可避になる。

しかしながら、動物も草食・肉食・雑食と種類によって解剖学的に構造そのものが異なるだけでなく、全く代謝系も異なり、人体のモデルとしては必ずしも的確でないことも多い。例えば日本で開発されたある高脂血症の薬剤は、動物実験では当初全く効果が認められず、開発が断念されかけたこともあった。しかしながら、その後、実験動物を変更したところ、著明な薬効が確認され、最終的に臨床試験でも従来にない画期的な薬剤であることが確認され、市場を席卷するに至った。

筆者らも販売された当初の循環器科の現場で日本からこれほど画期的な薬剤が開発されたことに驚愕したことを記憶している。それまではコレス

* Yambe T, Nitta S 東北大学加齢医学研究所病態計測制御分野

** Yoshizawa M 東北大学情報シナジーセンター先端情報技術研究所

テロールの薬と言え、何種類飲ませても、下がるのだから下がらないのだから判らない…といった状況が、「こんなに下がって大丈夫か？」という状況へ一変したのである。実際この危惧も必ずしも根拠がないわけではないことも後に述べる。

更に重要なことは、作成した動物実験モデルが、人間の病気の精密なシミュレーションになっているかどうかである。例えば心筋梗塞モデルを考えてみれば、病気の原因は、冠動脈の動脈硬化性病変が進行して血管が閉塞してしまうことであると報告されている。そこで、動物実験では動物の心臓を露出して冠動脈を結紮したりして、心筋梗塞のモデルや虚血性心不全のモデルを作成する^{7,8)}。

しかしながら、健康な動物の冠動脈を急速に縛り付けたモデルは、当然のことながら実際の人間の心筋梗塞とは異なる。

何回か狭心症発作の前兆を自覚していながら、忙しさにかまけているうちに、不安定狭心症の段階から、本格的な心筋梗塞へ至って救急車で来院する患者さんも多い。この場合、もう少し早く来てくれれば良いのだが…という思いはある。しかしながら最近の研究ではこのような前兆がある場合、心臓は、ある程度、虚血に晒されて、ある意味で準備段階から慣れてきているので、側副血行路が発達する十分な時間があることもあり、比較的前後が良いという報告も行われている。逆に、最初の発作が心筋梗塞でいきなり発症した場合は、壊死する範囲が大きく被害が大きいと報告されている。

心臓病を専門にする立場から言えば、全ての患者さんは全員が異なった病態を持っているのが当たり前である。PTCA（冠動脈形成術）のようなインターベンション手術を専門にする医師は、患者さんの顔を見ても全く何も思い出せないが、冠動脈造影を見たときに、既往歴から経過から手術の細かいプロトコルまで全て思い出さなければならないことはよく言われることである。これは、それぞれの患者さんが、似ているようでいながら全く異なる冠動脈像や病変を保持しているからでも

ある。

このように心筋梗塞一つとっても様々な病態があり、動物実験だけでは全ての患者さんのモデリングはなかなか困難である。コレステロールが高く器質的狭窄があり、何回かスパズムを起こすなどという動物実験モデルは製作が難しいことは勿論である。コレステロール値などに異常があれば、血液の粘性も異なり、そのモデリングも難しい。

従って、動物実験モデルは、複雑な病態のごく一部を抽出して作成したもので、当然ながら人間の病気とは全く異なっている部分も多い。

3. 臨床試験なら大丈夫なのか？

動物実験で効果と安全性が確認できれば臨床試験へ移行することになる。

例えば薬剤の開発において臨床試験は三相に分かれ、フェーズ1では、健康な成人志願者や特定のタイプの患者さんを対象に、安全性を確認する。フェーズ2では少数の患者さんを対象に、有効で安全な投薬量、投与方法、期間などを調べる。欧米で開発された薬剤が体格の小さな日本人にそのまま有効であるかどうかはここでの検討が重要であり、欧米で画期的といわれた薬剤が日本では全く効果が確認されない場合、フェーズ1での安全性を重視する余り、十分な有効血中濃度に達しない分量で認可されてしまった場合がある¹⁻⁶⁾。

最近流行の evidence-based medicine (EBM) のメガスタディでは数千数万を対象として10年単位のフォローアップ調査を行うが、欧米のメガスタディの成績が日本では当てはまらない場合、分量の問題がよく問われることになる。これはこのフェーズ2で適切でない分量が設定されてしまった場合に頻発する。しかも、この問題は市販された後に10年単位で初めて明らかにされる事実であるだけになかなか厄介でもある。

フェーズ3では、より多くの患者さんを対象に、候補薬剤と既存の薬剤またはプラセボ（偽薬：作用の比較のための外見だけは同じで作用が

ない薬のこと)と比べて、有効性や安全性に関する最終確認を行う。特に問題になるのはこの「従来の薬剤と比べて…」であり、統計的に効果が差がなかった場合に認可が下りないという問題である。代謝経路における作用部位が同じであったり、作用機序が似た薬剤であった場合、従来の薬剤とは効果に統計的有意差が出ないこともよく起こり得ることは勿論であり、ことここに至って十年単位の開発が、認可が下りずに全く無駄に終わる可能性も高い。そこで、今度は先ほどと逆に、薬剤の効果を強力に出すべく、より血中濃度を上げるために含有される分量の多い製剤を開発する場合もある。その場合、従来の薬剤より効果は出ても、先ほどとは逆に今度は長期フォローアップのメガスタディで作用が強すぎる等の問題が出てくる場合もある。

日本で開発された高脂血症の薬剤は、その強力な効果で全国の医療現場に驚愕を持って迎えられたが、コレステロールは確かに強力に下げ、更にその作用によって心血管イベント(心筋梗塞などの心臓血管系の動脈硬化によって発生する病態)も有意に減少させたが、最近のメガスタディでは、それが必ずしも死亡率の減少には結びつかないなどの報告も散見されるようになってきている。

すなわち患者さんのコレステロールを余り下げすぎれば、心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患は確かに減少させても、それが、他の疾患の発生に結びつく可能性も指摘され始めているわけである。順番こそ多少前後しても、欧米でも日本でも、主たる死亡原因の大きな部分を占めるのは心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患と並んで悪性腫瘍が重要である⁹⁻¹²⁾。ここから、あるいはコレステロールの低下療法と悪性腫瘍の関連性の可能性が指摘され始める根拠ともなっているが、細かい経路にはまだ諸説もあり異論も多く、定説には至っていない。

ここで強調しなければならないことは、臨床試験で効果が確かに確認された場合でも、本当の判断は市販後の長期フォローアップやメガスタディ

(30)

を待つ必要があることである。

すなわち、基礎研究から、in vivo, in vitro, 動物実験だけでなく、臨床試験におけるフェーズ1~3の精密な検討も、ある意味では疾患モデルの研究に過ぎないとも言える。本当の対象は、疾患を持つ全患者であり、ここに至るまでの検討は、すべてある種のモデルを想定した研究に過ぎないとも考えることもできるわけである。

治療薬剤の開発を対象に、基礎から動物、臨床試験に渡るまでのモデルの役割について検討してみたが、ここは日本エム・イー学会の雑誌なので、対象を医療機器に移してモデルの役割に着いて振り返ってみたい。

4. 医用工学研究におけるモデリング

動物実験が困難になりつつある現在、現実には疾病のモデルを作成する方法論は益々重要になりつつある。モデリングには循環系を模擬した電気回路モデルや、数式のシミュレーションなど種々のものが報告されている。

最近、東北大学では流体力学の数学的計算からカルマン渦の流線を計算し、現実の流れの可視化のデータと比較検討して良好な一致を得ているが、正確なシミュレーションを具現化するために、実際の計測データをフィードバックする方法論の開発を試みている。現実のデータを一点でもフィードバックできれば、シミュレーションの正確性が飛躍的に向上することは勿論である。

例として動脈圧反射の数理電気回路モデルから動物実験モデルにおけるシミュレーションを例示し、その結果の臨床データへのフィードバックを試みているので概説する。

5. 血圧反射の数理モデル

左心循環系の電気回路モデルには単純なものではウインドケッセルモデルが用いられることが多い。抵抗とコンプライアンスからシンプルな左心循環を具現化するモデリングの方法論である。

これに、フィードバック回路としての血圧反射モデルを付加して図示する(図1)。

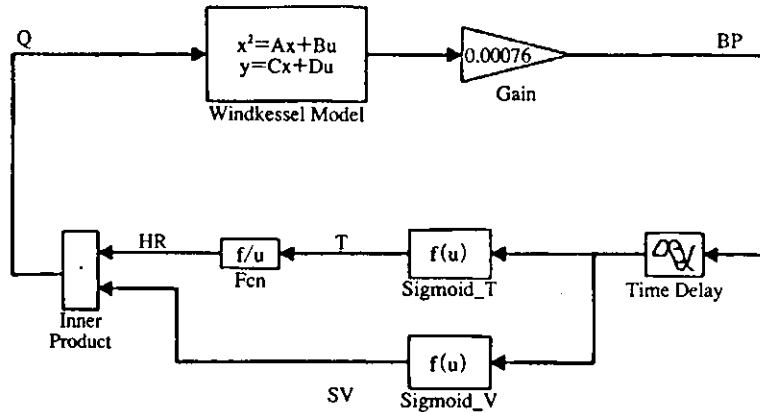


図1 血圧反射の電気回路モデル

この数理モデリングは、Cavalcantiらの96年の報告を元に¹³⁾、東北大で改良されたモデルである。このモデルにおいて血行動態の時系列間における相互作用にシグモイドカーブを模した非線形性を導入したのが特徴になっている¹⁴⁾。

この電気回路モデルによるシミュレーションでは興味深い現象も観察されている。

例えばこのフィードバック回路の血圧反射における遅れ時間を短く設定すれば、心拍変動や血圧などの血行動態の時系列データは一定値に収束する定値制御型の時系列曲線を示す。血圧反射はホメオスタシスを示す代表的な制御機構であり、この範囲ではこの現象が具現化している。

ところが、この遅れ時間を長くしていくと興味深い現象が観察される。

時間遅れを長くしていくと、まず時系列曲線の発振が始まる。フィードバックのコンセプトを考えてみれば、血圧が上がれば、反射により心拍数が下がり、心拍出量が下がるので結果として血圧が下がる。これを繰り返せば、当然のことながら、フィードバックの繰り返しはサインカーブのような発振を繰り返すことになる。

ところがこの時間遅れを長くしていくと、この発振は二つの周期を持つ時系列曲線となりやや複雑な時系列が得られる結果となる。更に遅れ時間を増加させていくと、結果としては決定的カオスの存在を示唆する複雑な時系列が得られる結果となる(図2)。

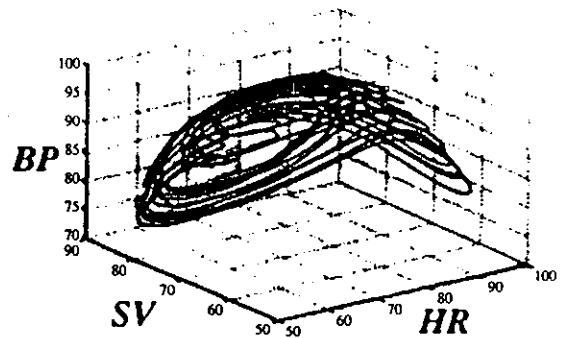


図2 電気回路モデルにおいて血圧反射によって発生したカオス

これは、電気回路モデルを元にした数理科学シミュレーションから得られた結果である。この結果は先ほどの薬剤開発プロトコルに準じて考察すれば、次に動物実験でこの結果を確認する必要があることになる。

6. 人工心臓動物実験モデル

原理を正確にシミュレートすることは、残念ながら動物実験で容易であるはずはない。原理が精密に決まっていればいるほど、それを再現することは困難に陥る。

例えばここでシミュレートした血圧反射を、動物実験で再現しようとするれば、心拍数を変えるだけでは純粋に現象を抽出できない。ペースメーカを用いて心拍数を変えても、動物の心臓は液性因子の影響から独立ではありえないし、そもそもペーシングによる収縮自体が自然なものではない不

自然さが残存している。ペーシングリードの位置により、収縮のダイナミクスの形態が異なってしまうのである。

理想的に原理を抽出できうる人工循環の臓器としては人工心臓が存在する。

そこで、人工心臓を用いた動物実験で、血圧反射をシミュレートするという方法論が考えられるということになる。

図3に示すように、両心バイパス型の人工心臓で実験を行えば、心臓のダイナミクスは生体から完全に独立させることが可能になるので、理想的なシミュレーションが具現化する。

その結果、電気回路シミュレーションの結果と同様に、血圧反射が時系列にカオスのダイナミクスをもたらすことが観察された(図4)。

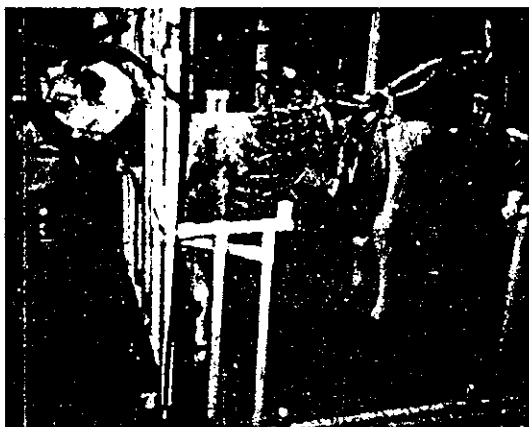


図3 両心バイパス慢性実験中の山羊

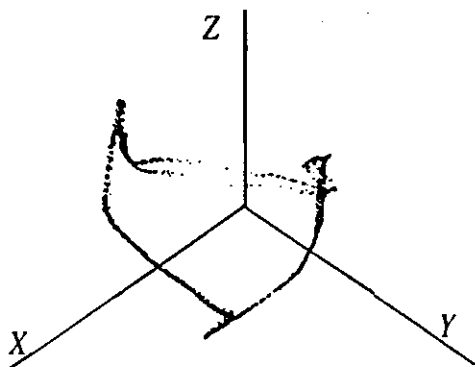


図4 山羊を用いた人工心臓動物実験モデルにおいて血圧フィードバック反射制御によって発生したカオス

(32)

このように、様々なモデリングの結果から、血圧反射フィードバックが生体のカオスのダイナミクスに大きな役割を果たしていることが確認された。

7. 臨床データへの応用

血圧反射系が最も傷害された病態生理を考察してみれば、その病態は血圧制御の破綻ということになる。すなわち、血圧反射系の破綻は、結果として「高血圧」の病態を形成することになる。破綻した血圧反射系では、血圧が上昇しても、心拍数が減少するシステムが働かず、心拍出量が低下しないので、結果として血圧は高い値に放置され、高血圧になることになる。

血圧反射は循環動態を制御する最も重要なパラメータの一つである。従って血圧反射系が破綻すれば制御パラメータが一つ減ることになるので、循環動態の時系列の持つ情報量は結果として減少する。時系列の保持する情報量が情報量エントロピーで定量化できるものと仮定すれば、血圧制御系が破綻した循環動態では、時系列の持つ情報量エントロピーは減少していることになるはずである。

カオス的な非線形ダイナミクスはフラクタル次元で定量化されるが、フラクタル次元の様々な計算法があり、情報量エントロピーから計算する方法論は情報量次元と呼ばれるが本質的には、どの方法論で計算しても数学的にはフラクタル次元は一致する。すなわち、非線形ダイナミクスの情報量の定量化にはフラクタル次元解析も有効な方法論の一つである。

図5にボックスカウンティング法を用いて計算した健常者のホルター心電図における心拍変動フラクタル次元解析の日内変動を提示する。日中の活動では様々な外乱が加わって変動が複雑化する影響もあり、一般に日中のほうがフラクタル次元が高い傾向が観察される。これに対してある種の高血圧患者においては、その心拍変動のフラクタル次元が有意に低下している例もある(図6)。

この現象、血圧反射系のような心拍変動を規定

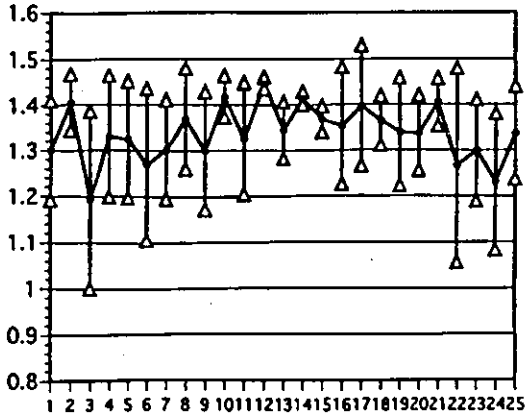


図5 ホルター心電図によって記録された心拍変動のフラクタル次元の日内変動

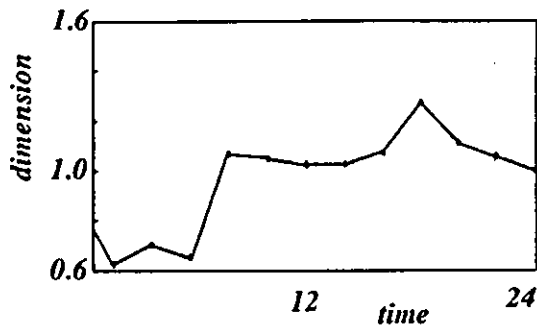


図6 高血圧患者における心拍変動フラクタル次元の日内変動の一例

する制御系が破綻し、心拍変動の時系列の保持する情報量エントロピーが低下傾向にあるための結果であると考察することができる。

この症例に対して、ある種の血圧制御系を改善する作用があると報告される薬剤を投与すると、血圧の改善とともに、ホルター心電図解析結果の心拍変動のフラクタル次元が回復する傾向が観察された。これは血圧制御系が回復することにより、情報量が複雑化する方向へ傾き、フラクタル次元の日内変動が回復した結果と考えれば矛盾なく解釈できる。

すなわち、電気回路モデルでは、血圧反射フィードバックの付加により、時系列にカオス的なダイナミクスが発生した。人工心臓動物実験モデルでは、血圧反射を模した人工心臓制御によりカオス的なゆらぎの発生が観察された。そして心拍変動

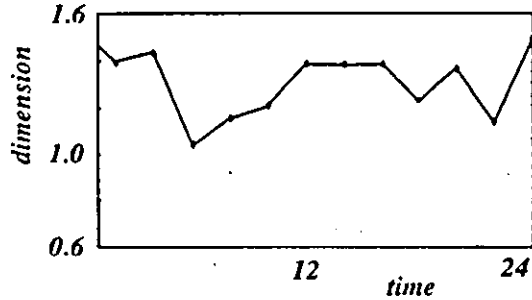


図7 治療後の高血圧患者の心拍変動フラクタル次元の日内変動

では血圧反射系が障害されていると臨床的に判断された高血圧患者に薬剤加療を行ったところ、カオス的なダイナミクスが改善しフラクタル次元が増加傾向にあるのが観察された(図7)。

ある意味で数理モデル及び動物実験モデルによって臨床データがシミュレートできたことものと解釈できる。

モデリングという方法論にはもちろん限界もある。本質的にトータルシステムの本質と思われる部分を抽出して作成した以上、モデルはあくまでもシミュレーションに過ぎず、現実の人間の病態の複雑性とは比較にならない単純なシステムに過ぎないという批判は否定しきれない。

数理モデルの単純性は議論の余地がない。動物実験モデルは動物が本質的に人間とは異なる代謝系を保持している以上、ごく一部のモデルにしかなり得ない。では、臨床データが正解かといえ、どんな膨大な臨床データも、全患者の標本の抽出に過ぎないので、必ずしも本質を突いていると保証しかねる側面は否定しきれない。例えば一部の抗不整脈の薬剤は、ある種の患者の不整脈を抑えるが、結果として投与患者の統計から、死亡率を上昇させることが判明して問題になった場合もある。これは一部の患者の症状を抑えるというサンプリングと治療目標のモデルの立て方が間違っていたとも解釈しえる。

数理モデル、動物モデル、臨床モデルなどを駆使して、薬剤の開発や医工学機器を対象にモデリングについて解説した。限界をよく見極めつつ応用すれば、モデリングという方向性もまた医工学

技術の発展に益するところも大きい有効な研究の方法論の一つである。

文 献

- 1) Illingworth DR, Bacon S: Hypolipidemic effects of HMG-CoA reductase inhibitors in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 60(12): 33G-42G, 1987
- 2) Watanabe Y, Ito T, Shiomi M, Tsujita Y, Kuroda M, Arai M, Fukami M, Tamura A: Preventive effect of pravastatin sodium, a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on coronary atherosclerosis and xanthoma in WHHL rabbits. *Biochim Biophys Acta* 960(3): 294-302, 1988
- 3) Yoshino G, Kazumi T, Iwai M, Matsushita M, Matsuba K, Uenoyama R, Iwatani I, Baba S: Long-term treatment of hypercholesterolemic non-insulin dependent diabetics (NIDDM) with pravastatin (CS-514). *Atherosclerosis* 75(1): 67-72, 1989
- 4) Illingworth DR, Bacon S: Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with lipid-lowering drugs. *Arteriosclerosis* 9(1 Suppl): I121-I134, 1989
- 5) <http://homepage1.nifty.com/revolt/yougotiken.html>
- 6) [http://www.kier.kyoto-u.ac.jp/~arigagroup/HEC/2001/HEC2001\(yamada\).pdf](http://www.kier.kyoto-u.ac.jp/~arigagroup/HEC/2001/HEC2001(yamada).pdf)
- 7) Fozzard HA: Validity of myocardial infarction models. *Circulation* 52(6 Suppl): III131-III146, 1975
- 8) Daniel TM, Boineau JP, Sabiston DC Jr: Comparison of human ventricular activation with a canine model in chronic myocardial infarction. *Circulation* 44(1): 74-89, 1971
- 9) Vatten LJ, Foss OP: Total serum cholesterol and triglycerides and risk of breast cancer: a prospective study of 24,329 Norwegian women. *Cancer Res* 50: 2341-2346, 1990
- 10) Larking PW: Cancer and low levels of plasma cholesterol the relevance of cholesterol precursors and products to incidence of cancer. *Prev Med* 29: 383-390, 1999
- 11) Williams RR, Sorlie PD, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB, Dawber TR: Cancer incidence by levels of cholesterol. *JAMA* 245: 247-252, 1981
- 12) Rywik SL, Manolio TA, Pajak A, Piotrowski W, Davis CE, Broda GB, Kawalec E: Association of lipids and lipoprotein level with total mortality and mortality caused by cardiovascular and cancer diseases. *Am J Cardiol* 84: 540-548, 1999
- 13) Cavalcanti S, Belardinelli E: Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. *IEEE Trans Biomed Eng* 43(10): 982-989, 1996
- 14) Yambe T, Yoshizawa M, Tabayashi K, Nitta S: Searching for the origin of chaos. Akay M ed, *Nonlinear Biomedical Signal Processing*, IEEE EMBS book series, IEEE Press, New York, 2001, 40-72

原 著

AQ (Acoustic Quantification) 法による
一回拍出量と心拍変動のゆらぎ解析¹⁾ 東北大学加齢医学研究所 病態計測制御分野²⁾ 東北大学大学院工学研究科³⁾ 東北大学大学院医学系研究科 病態運動学講座劉 紅 箭¹⁾, 山 家 智 之¹⁾, 南 家 俊 介¹⁾,
田 中 明²⁾, 永 富 良 一³⁾, 仁 田 新 一¹⁾

要 旨

より精度の高い心機能の定量診断法を開発するために、一回拍出量のゆらぎの意義を明らかにすることが必要である。本研究では、AQ法を用いて、安静座位の12名健康男性を対象とし、心電図と左室容積の時系列曲線を記録した。得られた時系列をA/Dコンバーターで変換し、パーソナルコンピュータに入力した。スペクトル解析により、心拍変動と一回拍出量の低周波数成分と高周波数成分を求めた。さらに、ボックスカウンティング法によってフラクタル次元の解析を行った。

一回拍出量にも0.1 Hzと0.3 Hz前後の周波数領域にピークが認められ、心拍変動と同様に周期性のゆらぎ成分の存在が認められた。心拍変動のLF/HFは 3.045 ± 2.067 であり、一回拍出量のLF/HFは 0.662 ± 1.004 と有意に低かった。心拍変動のフラクタル次元 1.311 ± 0.082 に対して、一回拍出量のフラクタル次元は 1.506 ± 0.08 と有意に大きかった。心拍変動と一回拍出量の各々のLF, HF, LF/HFおよびフラクタル次元の間にはお互いに有意な相関は認められなかった。

以上の結果から、一回拍出量のゆらぎには心拍変動のゆらぎから得られない自律神経機能の情報が含まれると考えられる。心拍変動のゆらぎがなくなる心疾患の診断に対して一回拍出量のゆらぎが新しい自律神経活動の情報を提供する可能性があると考えられた。加齢研誌54(3), 107-121, 2003.

背 景

1. 心拍変動のゆらぎ

心拍変動 (HRV: Heart Rate Variability) は、心電図から計測されたRR間隔 (R波の間隔) の時間的な変動と定義された¹⁾。RR間隔は外乱の少ない安静時でも完全に規則的ではなく、平均値を中心として変動している。洞調律にある心拍変動にも微妙なゆらぎが存在する²⁾。

心拍変動は自律神経系や内分泌系による調節を受け、体位、運動や精神活動等の状態によって影響される。中枢からの信号が交感神経と副交感神経を介して、心臓の洞結節に伝えられて心拍変動を

制御する²⁾。

2. 心拍変動のゆらぎの周期性成分

1981年 Akselrodら³⁾ によってはじめて心拍変動のゆらぎのパワースペクトルパターンの生理学的意味付けに関する論文が発表された。Akselrodらはイヌの心拍変動時系列のスペクトル解析を行い、約0.1 Hz (周期約10秒) および約0.3 Hz (周期約3秒) の周波数帯域に特徴的なゆらぎ (スペクトルのピーク) が存在することを発見した。また、心臓のペースメーカー細胞を支配する自律神経を薬理遮断することにより、スペクトルのピークの大きさが変化することを示した。心拍変動は

受理: 2002.12.3

連絡先: 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1 東北大学加齢医学研究所病態計測制御研究分野
Tel: 022-717-8517 Fax: 022-717-8518

全体としてはいくつかの周期成分の混入も示唆された。

心拍変動には低周波数成分 (LF: Low frequency 0.04-0.15 Hz) と高周波数成分 (HF: High frequency 0.15-0.4 Hz) という周波数の異なる波が含まれるが、これらの成分はスペクトル上では別々のピークとして観察され、LF成分 (Mayer wave 成分) は主に圧受容体を介する血管運動性交感神経活動を表し、HF成分 (呼吸性変動成分) は主に呼吸に付随する心臓副交感神経活動を表すと考えられている。LF成分とHF成分のパワー比 LF/HF は交感神経活動の指標である^{3,4,5)}。心拍変動は、複雑な心血管調節機構を通して調節を受ける洞結節の活動性を反映する LF と HF のピークを持つことで特徴づけられる⁹⁾。

3. 心拍変動のゆらぎの非周期性のフラクタル成分

フラクタル (fractal) とは、1975年 Mandelbrot が fractus (分解してばらばらになった状態) というラテン語から作った造語である⁹⁾。フラクタルの最も重要な特徴は、自己相似性と呼ばれる性質である。これは、ある物体をどんなに細かく分割してみても、もとの形と相似であるというものである。

フラクタルは形だけではなく、時間的変動や分布に対しても適用される。フラクタルは次元 (D: Dimension) によってその形を定量的に評価することができる。フラクタル次元は分数で表されるという特徴がある^{7,8,9)}。

心拍変動等の循環動態の時系列曲線には、LF成分やHF成分のような周期性成分のほかにもスペクトル上でピークを作らない非周期性成分が含まれる。非周期性成分の中には、確率論的な不規則なものもあるが、一見不規則な変動の中に特定の構造を持つフラクタルもある^{10,11)}。

4. 心拍変動のゆらぎ解析の臨床応用

心拍変動による自律神経機能評価法の原理は、交感神経および副交感神経機能がそれぞれの特定の周波数帯域の心拍変動に反映されることに基づいている。心拍変動の解析は自律神経機能の非侵襲的な評価法として、その有用性が近年多く報告されている¹²⁻¹⁴⁾。

自律神経障害の患者では、低周波数成分よりも、高周波数成分 (副交感神経遠心路) が障害される

ことが報告された^{2,14,15)}。充分量のアトロピンを投与すると、心拍変動のゆらぎはほぼ消失し、心臓はメトロノームのように規則正しいリズムを刻むようになる¹⁶⁾。同様な現象は自律神経が完全に切断された状態である移植された心臓の拍動にもみられた¹⁷⁾。

早野ら¹⁸⁾は高血圧症において、心拍変動の低下に伴って、HF成分とLF成分が低下し、これは、一回拍出量の増大と関連することを報告した。また、糖尿病あるいは植物状態では心拍変動のゆらぎが減少あるいは消失し、その原因として自律神経活動の反射性調節がブロックされることを示唆した。

心拍変動には非線形系の出力であると考えられるフラクタル成分が含まれる。このような循環系信号のフラクタル成分が、循環系の外乱に対する安定性維持能力に関連していることも報告されている^{2,15,16)}。

5. 左室容積の計測

画像的な左室容積の計測法としては超高速CT法、カテーテル法、核医学法および超音波法などがあげられる。この中で非侵襲的な心臓の収縮動態の解析が一般病院レベルで可能なのは超音波を用いる手法だけである。しかしながら、心臓の断面図から左室内の容量をリアルタイムで解析することは多くの困難を伴う。例えば、心エコー図による左室容量の計測は、オフラインにて記録した断層図上で左室内膜をマニュアルでトレースすることにより、modified Simpson法あるいはarea-length法を用いることにより可能である。しかし、左室内膜のトレースは、左室容量計測において手間を要する作業であった¹⁹⁻²⁵⁾。

近年、心内膜境界をリアルタイムに自動描出するAQ法が開発された^{19,20)}。

本法を用いることにより、左室容量計測における左室内膜のトレース作業は不要となり、左室容量の自動計測をはじめとする心機能評価がリアルタイムに可能となった。左室容積の計測に関しては、AQ法と左室造影法とは良好な相関が得られた²¹⁻²⁵⁾。

冨本茂裕ら²⁶⁾はAQ法で測定された左室容積の精度に関する対比性研究を行って、AQ法で測定された左室容積は超高速CT法で得た左室容積と良好な対応が認められ、AQ法による測定が臨床的に

有用であることが示された。

方 法

6. 一回拍出量に関するゆらぎ

左室収縮は心室充満圧（前負荷）と大動脈圧（後負荷）の2つの機械的負荷の影響を受ける。一回拍出量（SV：Stroke volume）の変動は主に収縮能、前負荷と後負荷によって決定される²⁷⁾。

最近、一回拍出量と関連する左室容積のゆらぎに関する研究が注目され、心拍変動と左室容積変動のゆらぎの周期性成分の間に関連性が報告された²⁸⁻³⁰⁾。左室容積変動には心拍変動と同じような低周波数と高周波数成分が存在する。健常者では、左室容積と心拍変動の高周波数成分のピーク周波数が非常に近いが、左室容積変動の低周波数成分は心拍変動の低周波数成分より小さい。逆に、心疾患患者では、左室容積変動の周期性成分の変動があり、自律神経系が間接的に左室容積変動に影響することが報告された³¹⁾。

7. 一回拍出量のゆらぎ解析の研究意義

心拍変動のゆらぎ解析は、心疾患の予後判定や自律神経障害の診断へ応用され、特に、心筋梗塞の予後判定、突然死リスクの予測、自律神経機能の評価、抗不整脈薬の影響などに広汎に利用されるようになった¹²⁻¹⁸⁾。

しかし、心臓の収縮は、心電図のRR間隔と完全には一致しない。したがって心電図のRR間隔に基づく心拍変動の解析法では、左室収縮を支配する自律神経の情報を十分に得ることができない可能性がある³²⁾。臨床的に重要な検査の一つとして、心機能の検査があげられる。その中で一回拍出量は心機能を反映するものと考えられるが、これまでの心血管系の自律神経診断法には、一回拍出量のゆらぎの周期と非周期性変動成分の評価は含まれていない。

そこで、新しい心機能の定量的診断法を開発するために、一回拍出量のゆらぎに注目した。本研究では心臓の収縮動態を画像化するために最近開発された心内膜自動解析のAQ法を用い、左室容積をリアルタイムで計測することにより、健常者の一回拍出量を計測し、そのゆらぎの周期性と非周期性変動成分を求め、一回拍出量と心拍変動の周期性と非周期性成分の関係を明らかにすることを目的とした。

1. 研究対象

健康成人男性12名を対象とした。平均年齢は 28.9 ± 7.0 歳（23～42歳）、平均身長 174.4 ± 3.9 cm（169～182cm）、平均体重 68.3 ± 9.7 kg（53～82kg）であった。実験の前に被験者に実験の目的、内容と方法を詳しく説明し、同意を得た。

2. AQ法

血液と心臓構造物との音響学的特性の差を認識し、両者間の境界（心内膜のトレース）を心内膜自動解析プログラムによって求めて、得られる各種指標をリアルタイムに表示する方法をAcoustic Quantification (AQ)法という¹⁹⁻²¹⁾。

AQ法の原理は、受信された各ピクセルごとのintegrated backscatter信号があらかじめ設定された閾値レベル以上か否かにより、心筋組織か血液かの判別を各ピクセルごとに行うものである。このようにして判別された心筋組織と血液との境界を断層図上に重ね合わせるにより、心内膜境界がリアルタイムにモニタ上に表示されることになる。次いで、関心領域（region of interest: ROI）を設定すれば、ROIに囲まれた部分の内腔面積をリアルタイムに各フレームごとに表示可能である。また、左室内腔をROIで設定すると、左室内腔容量も同様な表示が可能である。さらに、各フレームごとの計測値を時間経過でグラフ表示することにより、時間-容量曲線およびその微分曲線（dv/dt曲線）もリアルタイムに表示可能である¹⁹⁻²¹⁾。

本研究に用いたのは、従来の超音波診断装置の機能に加えて、TGC (Time Gain Control) と LGC (Lateral Gain Control) を組み合わせるヒューレットパッカード製の心臓超音波検査装置 Sonos 5500 であり、これを改造して実験に用いた (図1)。

この装置により、心腔断面積から左室内の容量をリアルタイムで測定することができる (図2)。

3. 心拍変動の時系列

心電図から得られたRR間隔のデータは離散的なデータであるので、時間軸上に発生時刻を示す点がおかれている確率過程であり、一般に点時系列データと呼ばれている³²⁾。

RR間隔データは心拍動の生起と同じ時間間隔でしか得られない上に、その時間間隔は変動する。

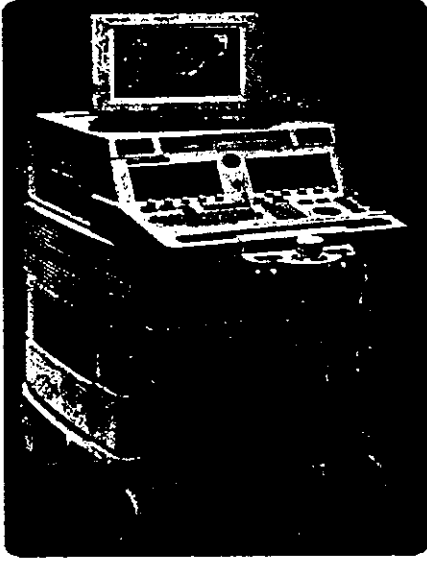


Fig. 1 Photograph of the Hulett-Packard Sonos 5500

そこで、時系列データの補間と再サンプリングを行う必要がある。本研究では、スプライン補間法を使って、RR 間隔データを連続関数にして、等間隔で再サンプリングした。

4. 心拍変動のスペクトル解析

時系列データに最もよくあてはまる周期関数に分解するのがスペクトル解析である。スペクトル解析で得られるスペクトルは、横軸が周波数 (Hz), 縦軸が各周波数に対応する周期性の強さ (スペクトル密度) で表される。スペクトル解析における各周期性の強さ (縦軸) をスペクトルパワーと呼ぶ^{33,34)}。

スペクトル解析とは光の成分をプリズムによって分けるのと同じ原理で、複数の波からなる変動をその成分に分解し各成分の強さをスペクトルとして表す方法である³⁴⁾。

スペクトル解析法には高速フーリエ変換 (FFT: Fast Fourier Transform) 法, 自己回帰モデル, 最大エントロピー法 (MEM: Maximum Entropy Method) 等が分けられる³⁴⁾。

情報エントロピーが最大になるように推定することによって求める手法が MEM である。従って、無限に続く信号や現象の一部分だけからスペクトル解析をするのに適しており、分解能が観測データの量の割に高いという特徴をもつ。したがって MEM は時間と周波数ともに分解能が高く、信号の周期に対してデータの長さが短い場合でも高精度にスペクトル解析が行うことができる^{32,33)}。MEM

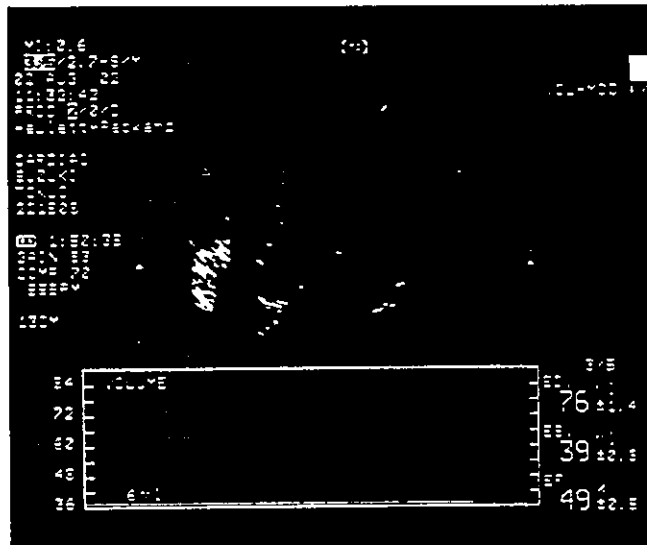


Fig. 2 Photograph of the AQ method

では次数の指定が必要であり、次数を決める基準としては、LF成分とHF成分が適切に分離できるが必要ことである。これまでに2分間の自然呼吸下のデータは16回以上LF成分振幅とHF成分振幅ともに有意な変化がなくなることが報告されている⁴⁴⁾。従って安静時の短時間心拍変動の解析では、MEMの次数は17回に設定するのが適切であり、そこで、本研究のスペクトル解析は17次回帰によるMEMを用いて行った。

5. 心拍変動のフラクタル次元解析

フラクタル次元の計算法には、粗視化の度合いを変え方法、測度の関係より求める方法、相関関数より求める方法、分布関数より求める方法、スペクトルより求める方法など様々な手法がある。粗視化の度合いを変え方法では、ボックスカウンティング法と呼ばれる方法がある^{7,8,35)}。今回フラクタル次元の解析に用いたのはボックスカウンティング法である。

横軸時間、縦軸測定値の時系列データのグラフに対してある量の時間的変動のフラクタル次元とすることができる。サンプリング周期を変えても(観測の粗視化の度合いを変えても)その特徴は変わらない^{7,8,35-37)}。

これらの手法によってある構造の次元を求め得る。構造が2次元平面内に存在するのであれば、次元が1であるのは構造が周期的であることを示す。また次元が2であればその構造は全くランダムであることを示す。フラクタル性を有する構造では両者の中間の分数次元を示す^{7,8,37)}。

生体情報時系列を解析するのにあたって、そのままの形でフラクタル次元解析に用いるのは困難であるため、時系列を平面内に展開し、二次元構造として再構築した³⁵⁾。得られたリターンマップに対してボックスカウンティング法を用いてフラクタル次元を求めた。

6. 実験手技

6.1 AQ法の操作手順

本研究室の熟練した循環器科医師である指導教官の操作下で左室容積測定を行った。使用探触子は25 MHzであり、心尖部より左室長軸断面を描出し、全周性にわたり心内膜が描出されるよう注意深くゲイン調節を行った。AQ法により心内膜面が正確に自動トレースされているかどうかを確かめ

るために、AQ法に影響を及ぼさない compress gain を高ゲインに設定することにより心内膜面を視認し自動トレースラインと断層画像の心内膜面が一致することを確認した。関心領域は左室心筋の中央部に沿って拡張終期に左室内腔全体を囲むように設定した。この際、僧帽弁輪部位は拡張終期の僧帽弁の前尖と後尖の付着部位を直線で結んだ。得られた像に対し内蔵された左室容積算定プログラムを用いて左室拡張終期容積と収縮終期容積を求めた。

6.2 実験の流れ

被験者を安静座位として超音波心臓断層装置と心電図モニタリングシステムを用いて、心電図と左室容積の時系列曲線をデータレコーダに同時に記録した。テープに記録されたデータをADコンバーターを介してパーソナルコンピュータに入力し、解析ソフト (Power Lab/MacLab chart v3.6/s) によりサンプリング周波数400 Hzにて再記録した。再記録されたデータを時系列データとしてみなすため、スプライン補間でRR間隔時系列データを再サンプリングし、等間隔の心拍変動波形を作成した。変換後の2分間のRR間隔と一回拍出量の時系列データに対して、自作のプログラムを用いて解析を行った。

最大エントロピー法により心拍変動と一回拍出量パワースペクトル密度を算出した。ボックスカウンティング法によりフラクタル次元を求めた。

交感神経と副交感神経活動は日内変動があることが知られている^{38,39)}。自律神経活動の日内変動を考慮し、測定は午前10時から12時までの間に行った。計測中の心拍数は 69.1 ± 9.4 bpm、収縮期血圧は 123.8 ± 7 mmHg、拡張期血圧 71.2 ± 6.4 mmHgであった。

7. 統計処理

統計分析はStatView software (SAS Institute Inc. Cary, NC) を用いて行った。測定値は平均値±標準偏差で示した。心拍変動と一回拍出量のフラクタル次元およびLF/HFの比較はT検定 (Paired t-test) を用いて検定した。相関関係はピアソンの相関係数 (Pearson's correlation coefficient) を用いて評価した。危険率5%以下 ($p < 0.05$) をもって有意であると判断した。

結 果

1. スペクトル解析の結果

得られた健常成人男子の心拍変動と一回拍出量の時系列の一例を図3に示した。図3は、上段が心拍数の時系列であり、下段が一回拍出量の時系列である。同じ例の心拍変動と一回拍出量のスペク

トル解析を図4に示した。図4は、上段が心拍変動のパワースペクトルであり、下段が一回拍出量のパワースペクトルである。従来の報告と同様に心拍変動のパワースペクトルには、0.1 Hz 前後の周波数領域と、0.3 Hz 前後の呼吸周波数領域にピークが認められ、周期性のゆらぎ成分の存在が示唆された。一回拍出量でも 0.1 Hz 前後と 0.3 Hz 前後の周

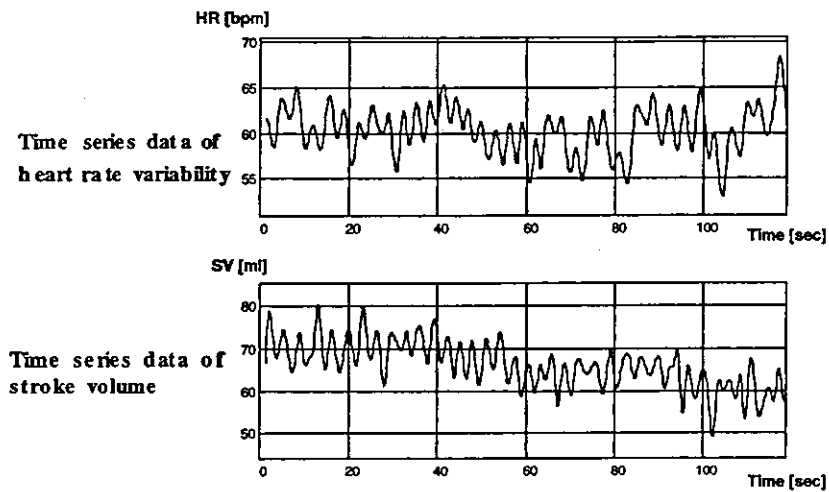


Fig. 3 Time series data of the stroke volume and heart rate variability

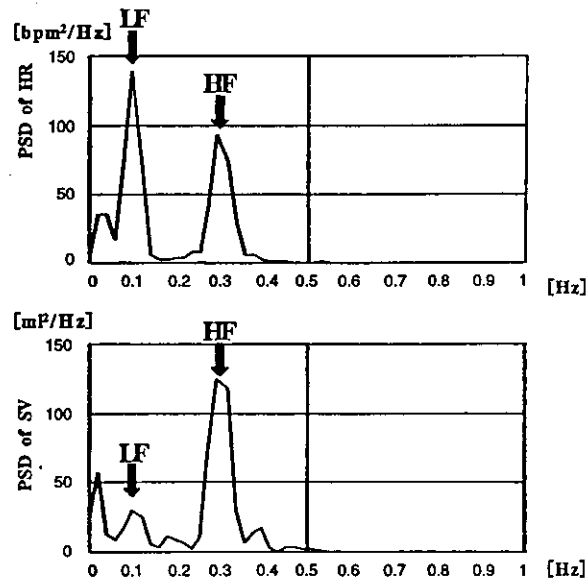


Fig. 4 Power spectral analysis of the heart rate variability and stroke volume

波数領域に同様のピークが認められ、周期性のゆらぎ成分の存在が示唆された。しかし心拍変動のLF/HFが 3.045 ± 2.067 であったのに対して、一回拍出量のLF/HFは 0.662 ± 1.004 と有意に小さかった ($p < 0.05$) (図5)。

2. フラクタル次元の解析結果

12名の健常男性の心拍変動および一回拍出量のフラクタル次元を計算した。その結果、心拍変動のフラクタル次元が 1.311 ± 0.082 であったのに対して、一回拍出量のフラクタル次元は 1.506 ± 0.08 と有意に大きかった ($p < 0.05$) (図6)。

3. 相関分析

心拍変動と一回拍出量各々のLF, HF, LF/HFおよびフラクタル次元の間には相関関係が認められなかった (図7, 図8, 図9, 図10)。

心拍数と心拍変動のLF/HFとの相関係数は0.893であり、有意な正の相関が認められ、心拍数

と心拍変動のHFとの相関係数は -0.66 であり、有意な逆相関関係を示した ($p < 0.05$) (図11)。

一回拍出量と一回拍出量のLF/HFの間および一回拍出量と一回拍出量のHFの間には相関関係が認められなかった (図12)。心拍変動の次元と被験者の年齢との相関係数は -0.576 であり、有意な逆相関が認められたが ($p < 0.05$)、一回拍出量の次元と被験者の年齢との間には有意な相関関係が認められなかった (図13)。

考 察

1. 一回拍出量と心拍変動の周期性成分について

本研究では一回拍出量と心拍変動の各周期性成分の間に有意な相関が認められなかった。これは以下に示すように各々の成分が反映する調節系が心拍と一回拍出量と異なるためと考えられる。

心拍変動のHFには主に脳幹における呼吸中枢

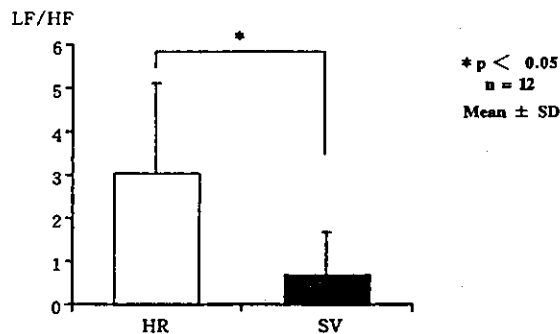


Fig. 5 Comparison of LF/HF of the heart rate variability and stroke volume

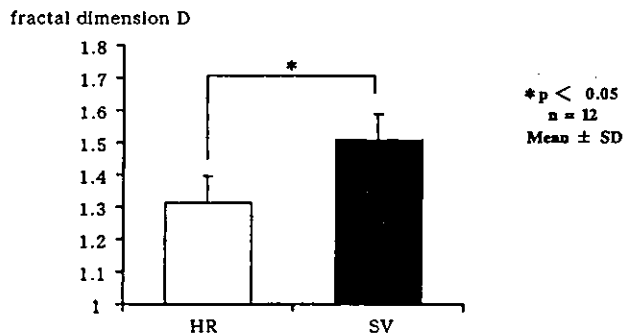


Fig. 6 Comparison of the fractal dimension of heart rate variability and stroke volume

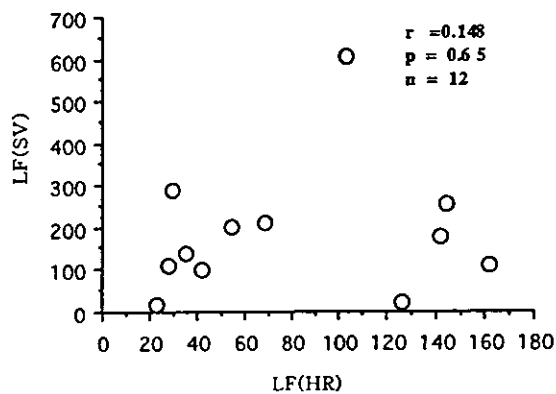


Fig. 7 Correlation between the LF of heart rate variability and stroke volume

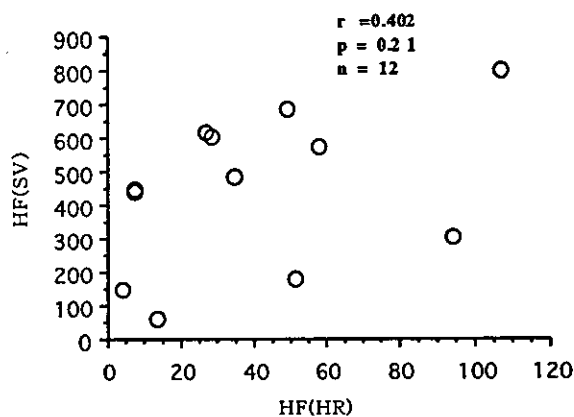


Fig. 8 Correlation between the HF of heart rate variability and stroke volume

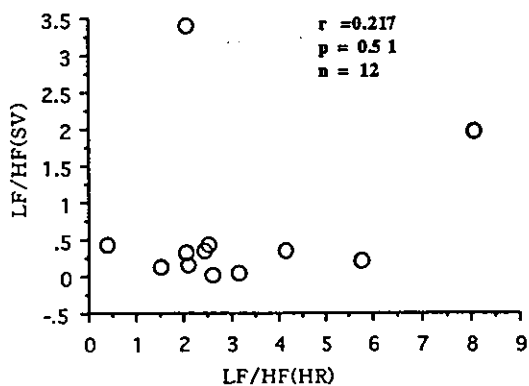


Fig. 9 Correlation between the LF/HR of heart rate variability and stroke volume

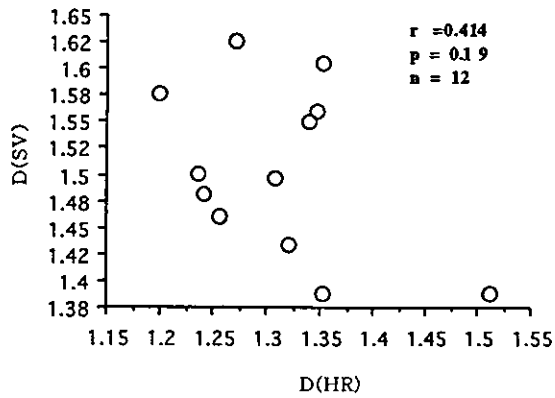


Fig. 10 Correlation between the fractal dimension of heart rate variability and stroke volume

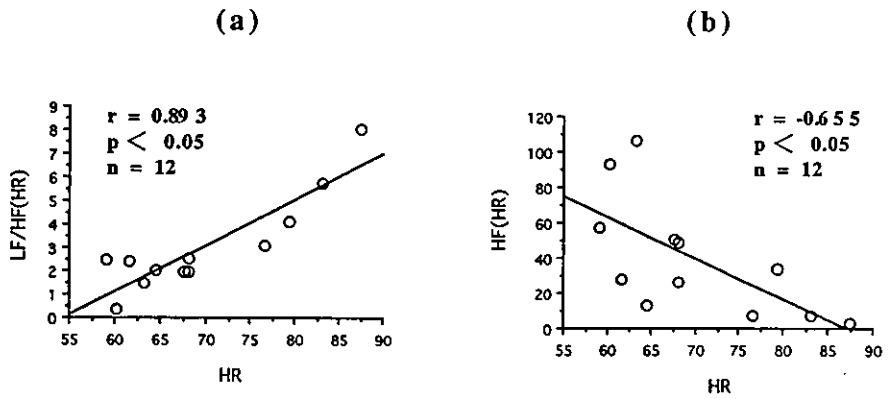


Fig. 11 (a) Correlation between the heart rate and LF/HF of heart rate variability
(b) Correlation between the heart rate and HF of heart rate variability

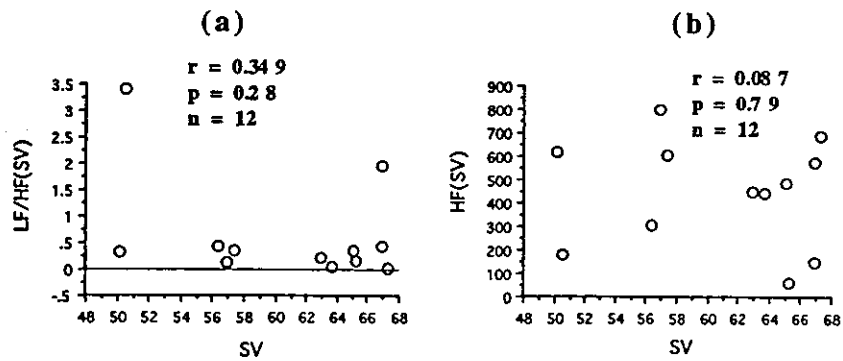


Fig. 12 (a) Correlation between the stroke volume and LF/HF of stroke volume
(b) Correlation between the stroke volume and HF of stroke volume #

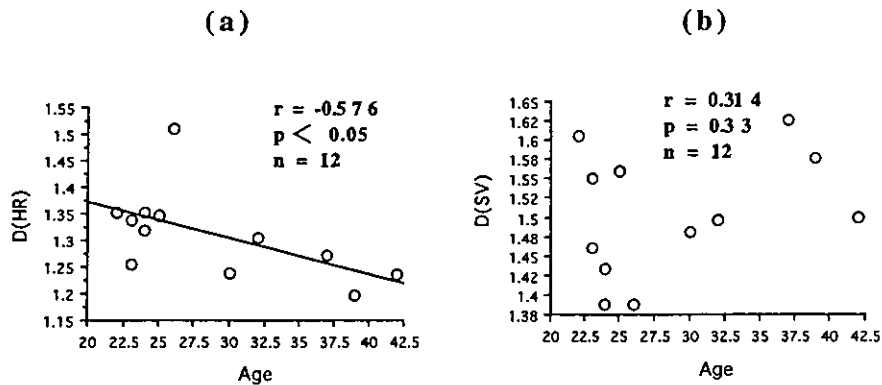


Fig. 13 (a) Correlation between the Age and fractal dimension of heart rate variability
(b) Correlation between the Age and fractal dimension of stroke volume

から心臓血管中枢への干渉と肺の伸展受容体から心臓血管中枢への入力に関与する。心拍変動の LF には血圧変動の Mayer wave 波が圧受容器反射によって心拍動に反映されることにより生じ、または血管運動性交感神経による血管収縮反応が血圧調節系に変動を起こす。一方一回拍出量の HF は胸腔内圧変化 (静脈還流量) としての前負荷が大きく関与し、一回拍出量の LF には動脈圧としての後負荷が関与する⁴⁰⁻⁴²⁾。

また、心拍変動と一回拍出量に関与する交感神経と副交感神経の受容体は異なることが知られている。即ち、交感神経性の心拍数の亢進はアドレナリン β_1 受容体の作用により生じ、交感神経性の血管運動促進はアドレナリン α_1 受容体の作用により生じる。したがって心拍変動の LF は主に β_1 受容体により生ずる心臓交感神経活動を反映し、 α_1 受容体により生ずる血管運動性交感神経活動は圧受容体を介し、心拍変動に影響を及ぼす。心拍変動の HF 成分は主にムスカリン M_2 受容体を介する心臓副交感神経活動を反映する。

一方、一回拍出量の LF は主に前負荷と後負荷に作用する α_1 受容体の血管運動性交感神経の支配を主に受け、 β_1 受容体の心臓交感神経の影響も受ける。一回拍出量の HF 成分はムスカリン M_2 受容体を介する血管副交感神経活動の影響を受ける^{43,44)}。このように心拍変動と一回拍出量を支配する交感神経と副交感神経の作用は異なる経路を介することがわかる。

本研究では、心拍数と心拍変動の LF/HF との間に有意な正の相関が認められ、心拍数と心拍変動

の HF との間に有意な逆相関関係があった。この結果は他の文献の報告^{35,36)}と一致する。心臓交感神経の刺激は心拍数を増加させ、逆に心臓副交感神経の刺激は心拍数の減少につながる。しかし、一回拍出量に関しては、このような関係が認められなかった。これは上述のように一回拍出量と心拍変動が異なる様式で交感神経と副交感神経の支配を受けているためであると考えられた。

心拍変動の LF/HF は心臓の交感神経活動の指標となることが明らかにされているが、一回拍出量の LF/HF の意義はまだ明らかにされていない。本研究では、初めて一回拍出量の LF/HF が心拍変動の LF/HF より有意に小さいことを見出した。心拍変動と一回拍出量の LF/HF の間に有意な相関が認められなかったことから、心拍変動と一回拍出量の LF/HF には異なる生理学意義があることが明らかになった。

2. 一回拍出量と心拍変動のフラクタル成分について

心拍変動のフラクタル次元は心拍変動の複雑性を反映することが報告されている⁴⁵⁻⁴⁸⁾。心拍変動は直接動脈圧に影響を及ぼし、また動脈圧は圧受容体を介して中枢から心拍変動に影響を与えている。これらは相互に複雑なフィードバックループを形成しており、一種の複雑系として考えられる^{49,50)}。

延髄の心臓血管中枢には、血圧受容器や心肺受容器より、周期的な入力があり、この入力の信号に応じて反射的に周期的な心拍変動が観察されるこ